

Neue Studienkonzepte am Beispiel Mammakarzinom: Die SUCCESS C-Studie

W. Janni¹, H. Hauner², J. Salmen¹, B. Rack³, P. Hepp¹, U. Andergassen³, J. Neugebauer³, H. Sommer⁴, W. Lichtenegger⁵, K. Friese³, M.W. Beckmann⁶; ¹Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, ²Eise Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin der TU München, ³LMU München, Frauenklinik Maistraße, ⁴Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf, ⁵Frauenklinik der Charité Berlin, ⁶Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen.

Bei der Behandlung des Mammakarzinoms stehen verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung, doch es ist auch weiterhin Ziel, Therapien zielgerichteter zu verabreichen und nebenwirkungsärmer zu gestalten. Zudem ist es wichtig, den Patientinnen neue Wege aufzuzeigen, mit denen die Prognose verbessert und gleichzeitig die Lebensqualität erhöht werden kann. Einen wertvollen Beitrag zur Klärung aktueller Fragen kann die laufende SUCCESS -Studie leisten.

Bei der SUCCESS C-Studie handelt es sich um eine multi-zentrische, prospektiv randomisierte Phase III Studie, welche deutschlandweit durchgeführt wird, aktuell nehmen 204 Zentren teil.



Teilnehmen können Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom pT1-4, pN0-3, pM0, mit einem Her2/neu negativen Tumor. Patientinnen müssen entweder den histologischen Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen haben oder nodal negativ, jedoch in einer „high-risk“-Situation sein, definiert als pT \geq 2, histopathologisches Grading 3 oder Alter \leq 35 Jahre oder negativer Hormonrezeptorstatus. Es muss eine R0-Resektion des Primärtumors vorliegen.

In der SUCCESS C-Studie gibt es 3 Hauptfragestellungen:

1. Führt die Anwendung Anthrazyklin-freier Chemotherapie bei Her2/neu-negativen Patientinnen zu einer verminderten Rate an Nebenwirkungen, insbesondere zu einer geringeren Belastung des Herzens, bei gleichzeitig unverminderter Wirksamkeit?
2. Kann durch eine Änderung des Lebensstils mit Fokus auf Senkung erhöhten Körpergewichts das Rückfallrisiko von Frauen mit Mammakarzinom gesenkt werden?
3. Ist durch den Nachweis von isolierten Tumorzellen im Blut in Zukunft das Ansprechen auf eine Therapie sowie das Risiko für Rückfälle besser einschätzbar?

Anthrazyklin-freie Chemotherapie

Anthrazykline gehören zur Standardtherapie des Mammakarzinoms. Eine mögliche Nebenwirkung der Anthrazykline ist die Kardiotoxizität. Es können zwei Formen der Kardiotoxizität auftreten:

Der Soforttyp der Kardiotoxizität ist dosisunabhängig und gekennzeichnet durch Arrhythmien und/oder unspezifi-

sche EKG-Veränderungen. Im Allgemeinen sind diese Veränderungen reversibel, ihr Auftreten stellt keine Kontraindikation für die Anwendung von Anthrazyklinen dar.

Der Spättyp, der erst nach Monaten oder Jahren auftritt, ist dosisabhängig und äußert sich in Form einer Herzmuskel-schädigung, die sich durch Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz manifestiert, z.B. in Form von Dyspnoe, Ödemen, Hepatomegalie, Aszites, Lungenödemen oder Pleuraergüssen [2].

In Anbetracht der möglichen kardiotoxischen Nebenwirkungen stellt sich die Frage, ob tatsächlich alle Patientinnen mit Mammakarzinom von einer Therapie mit Anthrazyklinen profitieren.

In verschiedenen Studien wurde die Bedeutung der Anthrazykline bei Her2/neu-negativen Patientinnen untersucht, zwei bedeutende Arbeiten stammen von Slamon et al. und von Gennari et al.:

2005 präsentierten **Slamon et al.** eine retrospektive Analyse, auf den Daten der BCIRG 006 basierend, und konnten zeigen, dass es die Her2/neu-positiven Patientinnen sind, die von einer Anthrazyklin-haltigen Therapie profitieren und hier insbesondere die Patientinnen, die eine Co-Amplifikation des Her2/neu-Gens und des Topoisomerase 2-alpha-Gens aufweisen [8].

Gennari et al. konnten zeigen, dass eine Anthrazyklin-haltige Therapie bei Her2/neu-positiven Patientinnen mit einem deutlichen Benefit bezüglich des rezidivfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens einhergeht, dass jedoch Her2/neu-negative Patientinnen nicht von einer Anthrazyklin-haltigen Therapie profitieren. Gennari et al. analysierten die Daten von insgesamt 8 klinischen Studien mit insgesamt 6564 Patientinnen, bei 5354 Frauen war der Her2-Status bekannt [3,4].

Die Daten deuten darauf hin, dass bei Her2/neu-negativen Patientinnen auf die Anwendung einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie verzichtet werden kann.

In der SUCCESS C Studie soll diese Fragestellung nun in Form einer prospektiven Studie weiter untersucht werden.

Es soll geklärt werden, ob bei Her2/neu-negativen Patientinnen eine anthrazyklinfreie Chemotherapie mit weniger Nebenwirkungen, insbesondere einer verminderten Kardiotoxizität einhergeht, bei unverminderter Wirksamkeit.

Alle an der SUCCESS C-Studie teilnehmenden Patientinnen werden bezüglich der Chemotherapie randomisiert:

Patientinnen im Arm AA erhalten 3 Zyklen 5-Fluoruracil 500 mg/m² und Epirubicin 100 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v., verabreicht an Tag 1, Wiederholung an Tag 22, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel 100 mg/m² i.v. q3w x 3, verabreicht an Tag 1, Wiederholung an Tag 22.

Patientinnen im Arm AB bekommen 6 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² i.v. und Cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. zusammen verabreicht an Tag 1, Wiederholung an Tag 22.

Erste Auswertungen bezüglich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in beiden Armen werden im Jahr 2014 erwartet.

Lebensstilintervention

Weltweit haben bisher nur wenige Studien die Auswirkungen einer Ernährungsumstellung, einer Gewichtsabnahme sowie einer vermehrten körperlichen Aktivität auf die Prognose einer Brustkrebserkrankung untersucht.

Bei der **WINS-Studie (Womens Intervention Nutrition Study)** handelt es sich um eine randomisierte, prospektive, multizentrische, klinische Studie, die den Effekt einer verminderten Fettaufnahme auf die Prognose der Erkrankung untersucht. Insgesamt wurden 2437 Frauen zwischen dem 48. und 79. Lebensjahr mit operativ behandeltem, frühem Mammakarzinom eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 40:60, d.h. 975 Patientinnen kamen in den Interventionsarm, 1462 in den Kontrollarm. Patientinnen im Interventionsarm bekamen spezielle Anweisungen zur Fettreduktion. Nach einem Jahr konnte die Aufnahme von Fett in der Interventionsgruppe um 24,4 g/Tag reduziert werden, in der Kontrollgruppe um 5,1 g/Tag. Zugleich konnte in der Interventionsgruppe die größere Gewichtsabnahme gezeigt werden. In der Interventionsgruppe sind 96 (= 9,8%) Rezidive aufgetreten, in der Kontrollgruppe 181 (=12,4%) Rezidive aufgetreten. Im 5-Jahres-Follow-up haben Patientinnen im Interventionsarm ein um 24% geringeres Rückfallrisiko. Dieser positive Effekt betrifft vor allem Patientinnen mit einem ER-negativen Tumor. Interessanterweise konnte durch die Fettreduktion zwar das rezidivfreie Überleben verlängert werden, jedoch nicht das Gesamtüberleben [1].

In die **WHEL-Studie (Womens Healthy Eating and Living)** wurden 3088 Frauen mit einem Mammakarzinom Stadium I-III in einem Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen. 1537 Patientinnen in der Interventionsgruppe bekamen die Anweisung, vermehrt Obst, Gemüse und Ballaststoffe sowie weniger Fett zu verzehren, die 1551 Patientinnen der Kontrollgruppe bekamen die Empfehlung, 5 x täglich Obst und Gemüse zu sich zu nehmen und erhielten schriftliches Informationsmaterial über eine gesunde Ernährung.

Durch die gesteigerte Aufnahme von Obst, Gemüse und Ballaststoffen sowie eine verminderte Fettaufnahme konnte kein Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens gezeigt werden [6].

Michelle D. Holmes et al. führten bei 2987 Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium I-III eine Befragung bezüglich ihrer körperlichen Aktivität durch.

Es zeigte sich, dass körperliche Aktivität das Mortalitätsrisiko senken kann, den größten Benefit hatten Frauen mit Überexpression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Sowohl übergewichtige (BMI \geq 25 kg/m²) als auch normalgewichtige Patientinnen (BMI < 25 kg/m²) profitierten von Bewegung [5].

Insgesamt ist die Datenlage zum möglichen Nutzen einer Lebensstilintervention für die Prognose von Patientinnen mit Mammakarzinom noch unbefriedigend und dünn.

Die **SUCCESS-C-Studie** ist deutschlandweit die erste Studie, die prospektiv den Einfluss einer Lebensstilintervention auf die Prognose einer Brustkrebserkrankung untersucht. Patientinnen mit einem BMI zwischen 24 und 40 kg/m² werden randomisiert, ob sie eine intensive persönliche Lebensstilintervention oder allgemeine Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil erhalten. Die Patientinnen der letztgenannten Gruppe und Patientinnen außerhalb der Einschlusskriterien (BMI < 24 kg/m² und > 40 kg/m²) erhalten schriftliches Informationsmaterial sowie ein Jahresabonnement der Zeitschrift „Vital“. Start des Lebensstilinterventionsprogramms ist 3 Monate nach Ende der Chemotherapie oder, auf Wunsch der Patientin oder aus medizinischer Gründen, 6 Monate nach Ende der Chemotherapie. Das intensive Lebensstilprogramm sieht über einen Zeitraum von 2 Jahren regelmäßige, semi-strukturierte Telefonanrufe durch Lebensstilberater mit dem Ziel einer moderaten Gewichtsabnahme (5% bei einem BMI zwischen 24 und 30 kg/m² bzw. 10% bei einem BMI \geq 30 kg/m²) und anschließender Gewichtsstabilisierung vor. Die Gewichtsreduktion soll durch eine verminderte Fettaufnahme, Senkung der Energiedichte sowie vermehrte körperliche Aktivität erreicht werden.

Die ersten Patientinnen haben im Herbst 2009 mit der individualisierten Lebensstilintervention im Rahmen der SUCCESS-C-Studie begonnen. Es bleibt abzuwarten, inwieweit diese Form der Lebensstilintervention den Verlauf der Erkrankung beeinflussen kann. Parallel wird das Neuauftreten anderer chronischer Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Krankheiten dokumentiert.

Bedeutung zirkulierender Tumorzellen

Die prognostische Bedeutung zirkulierender Tumorzellen im peripheren Blut bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden.

Rack et al. konnten in der SUCCESS-Studie demonstrieren, dass das Vorhandensein zirkulierender Tumorzellen bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom im peripheren Blut vor Beginn der Chemotherapie keine prognostische Re-

levanz hat, dass jedoch die Präsenz zirkulierender Tumorzellen nach Abschluss der Chemotherapie mit einem kürzeren rezidivfreien Überleben und verkürztem Gesamtüberleben einhergeht. Im Rahmen der SUCCESS-Studie wurde das Blut von 1500 nodalpositiven und nodalnegativen Patientinnen vor und nach einer Taxan-basierten Chemotherapie untersucht [7].

Auf den Daten der SUCCESS-C-Studie basierend ist es Ziel der SUCCESS-C-Studie, Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko durch die Bestimmung von zirkulierenden Tumorzellen im peripheren Blut zu identifizieren. Zugleich soll untersucht werden, welches die beste endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit persistierenden zirkulierenden Tumorzellen am Ende der Chemotherapie ist. Hierzu werden postmenopausale Patientinnen mit zirkulierenden Tumorzellen am Ende der Chemotherapie randomisiert: Frauen in einem Arm erhalten Exemestan über 5 Jahre, der andere Arm erhält zunächst Tamoxifen über 2 Jahre, dann erfolgt der Switch zu Exemestan für 3 Jahre.

Übersicht über die Randomisierungen

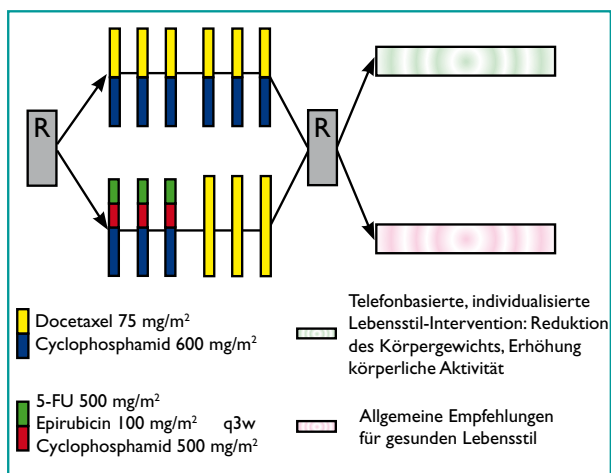


Abb.1: Darstellung der Randomisationen bei Einschluss in die Studie.

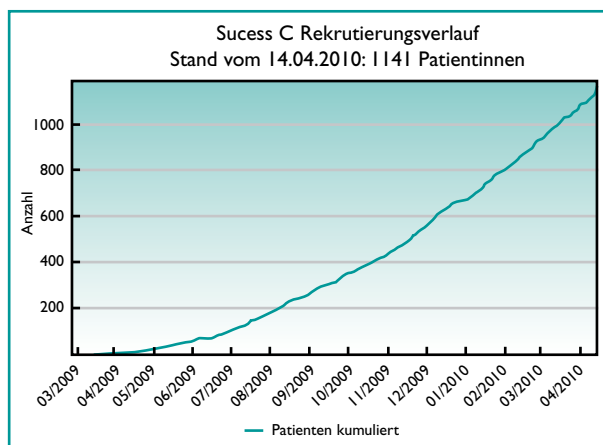


Abb. 2: In Deutschland wurde im Februar 2009 die erste Patientin in die Studie eingeschlossen, am 12.03.2010 konnte die 1000. Patientin rekrutiert werden.

Im Sommer 2009 wurde die Studie mit dem Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft ausgezeichnet, welches die herausragende Bedeutung der Studie verdeutlicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der SUCCESS-C-Studie mit der Anthrazyklin-freien Therapie ein modernes Therapiekonzept zur Verfügung steht. Die Möglichkeit der individualisierten Lebensstilintervention stellt einen neuen Weg dar, der möglicherweise nicht nur zu einer Prognoseverbesserung führt, sondern daneben auch andere Krankheiten vermeidet und die Lebensqualität steigert.

Die Bestimmung der zirkulierenden Tumorzellen im peripheren Blut kann in Zukunft eine weitere Möglichkeit des Therapiemonitorings sein, um frühzeitig Patientinnen mit einem hohen Risiko für einen Rückfall zu identifizieren und diesen dann ggf. ein weiterführendes Therapiekonzept anzubieten.

Literatur

1. Rowan T. Chlebowski et al. Dietary Fat reduction and Breast Cancer Outcome : Interim Efficacy Results From the Women's Intervention Nutrition Study Journal of the National Cancer Institute 2006; 98:1767-76.
2. Fachinformation Farnorubicin CS Lösung, Pfizer; Stand Juli 2008
3. Alessandra Gennari, maria Pia Sormani, Paolo Pronzato, Matteo Puntoni, Marianonietta Colozza, Ulrich Pfeffer, Paolo Bruzzi HER2 Status and Efficacy of Adjuvant Anthracycline in Early Breast Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials Journal of the National Cancer Institute 2008 100(1):14-20
4. Gennari A, Pronzato P. New understanding of the role of anthracyclines in early-stage breast cancer: patient selection considerations. Clin Breast Cancer.2008 Dec;8 Suppl 4:S179-84
5. Michelle D. Holmes, MD, DrPH; Wendy Y. Chen, MD; Diane Feskanich, ScD; Candace H.kroenke, ScD; Graham A. Colditz, MD, DrPH Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis JAMA.2005;293:2479-2486
6. Ross L. Prentice, PhD; Bette Caan, DrPH; Rowan T. Chlebowski, MD et al. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer – The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial JAMA. 2006; 295: 629-642.
7. B.K.Rack, C.Schindlbeck, A.Schneeweiss, J.Hilfrich, R.Lorenz, M.W.Beckmann, K.Pantel, W.Lichtenegger, H.L.Sommer, W.Janni Prognostic relevance of circulating tumor cells (CTCs) in peripheral blood of breast cancer patients before and after adjuvant chemotherapy: The German SUCCESS-Trial, ASCO 2008, Abstract 503
8. Dennis J. Slamon, Michael F. Press Alterations in TOP2A and HER2 genes: Association With Adjuvant Anthracycline Sensitivity in Human Breast Cancers JNCI Journal of the National Cancer Institute 2009 101(9): 615-618

Abstract

W.Janni¹, H. Hauner², J. Salmen¹, B. Rack³, P. Hepp I, U. A. Andergassen³, J. Neugebauer³, H. Sommer⁴, W. Lichtenegger⁵, K. Friese³, M. W. Beckmann⁶; ¹Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, ²Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin der TU München, ³LMU München, Frauenklinik Maistraße, ⁴Onkologisches Kompetenzzentrum Oberaudorf, ⁵Frauenklinik der Charité Berlin, ⁶Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen.

New and modern treatment for primary breast cancer: The SUCCESS-C-Trial (Simultaneous Study of Docetaxel Based Anthracycline Free Adjuvant Treatment Evaluation, as well as Life Style Intervention Strategies)

Background:

- Breast Cancer is the most frequent cancer in women. In 2004, 57230 women in Germany got the diagnosis of breast cancer
- Taxane based chemotherapy has been established as standard treatment option for early breast cancer
- Anthracycline-based regimens do not seem to be superior in HER2-negative patients (Gennari et al., Slamon et al.)
- Dietary intervention and physical activity seem to improve the outcome in patients with early breast cancer (WINS, Chlebowski et al., Holmes et al.)
- The prognostic relevance of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with early breast cancer has been proven (Rack et al.)

Methods: The SUCCESS C Trial is an open label, multicenter, 2 x 2 factorial design, randomized controlled, phase III study for early, HER2/neu-negative breast cancer patients. The first randomization will compare the disease free survival in patients treated with 3 cycles of Epirubicin-Fluorouracil-Cyclophosphamide (FEC)-chemotherapy, followed by 3 cycles of Docetaxel (D)-chemotherapy versus 6 cycles of Docetaxel-Cyclophosphamide (DC)-chemotherapy.

The second randomization will compare the disease-free survival in patients with BMI of 24-40 kg/m² getting an individual lifestyle intervention versus not getting an individual lifestyle intervention.

Furthermore, a translational research program will focus on the role of CTCs as valuable marker of treatment failure and early progression.

Results: First results of the toxicity analysis and the translational research program will be available at the end of the treatment (June 2012). First results about the disease-free survival are expected two years after the end of chemotherapy and the lifestyle intervention.

Keywords: SUCCESS-C-Trial, Breast Cancer, Anthracycline-based regimens, BMI, lifestyle intervention

Prof. Dr. Hans Hauner

Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin der TU München

Tel.: 08161/71 2000

Fax: 08161/71 2097

Email: Hauner@wzw.tum.de



Prof. Dr. Wolfgang Janni

Universitätsfrauenklinik
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Tel.: 02 11/ 8 11 75 01

Fax: 02 11/ 8 11 84 83

Email:

Direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de

